

# Multipl Sklerozda Baş Ağrısı ve Fonksiyonel Sistem Tutulumu

## Headache and Functional System Involvement In Multiple Sclerosis

Mine Hayriye Sorgun, Canan Yücesan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Amaç:** MS atakta baş ağrısı olabileceğine dair olgu bildirimleri vardır. Atakta baş ağrısı ile fonksiyonel sistem tutulumlarını değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı atakta baş ağrısı varlığı ve tipi ile fonksiyonel sistem tutulumu arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya katılmayı kabul eden atak dönemindeki 64 MS değerlendirildi; anamnezinde depresyonu olan ve/veya Hamilton depresyon skalasından 8 ve üzerinde puan alan 16 hasta çalışmaya alınmadı ve 48 MS hastası üzerinden değerlendirme yapıldı. Bu hastaların baş ağrıları sorgulandı ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

**Bulgular:** 48 hastanın 17'sinde (%35,4) remisyonda olan baş ağrısı atak döneminde de vardı. Sadece atak döneminde baş ağrısı olan hasta yoktu. Baş ağrısı olan hastaların 9'unda (%52,9) gerilim tipi baş ağrısı, 7'sinde (%41,2) migren, 1'inde sınıflandırılmayan baş ağrısı (%5,9) vardı. Atak dönemindeki fonksiyonel sistem tutulum bulguları ile atak döneminde baş ağrısının varlığı ve tipleri arasında ilişki saptanmadı.

**Yorum:** MS hastalarının yaklaşık 1/3'ünde ataklar baş ağrısını tetiklemektedir. Atak döneminde baş ağrısının varlığı ve tipi ile nörolojik muayenede etkilenen fonksiyonel sistemler arasında ilişki yoktur.

Anahtar sözcükler: **Multipl skleroz, migren, gerilim tipi baş ağrısı, fonksiyonel sistem tutulumu**

### ABSTRACT

**Objective:** There have been case reports suggesting relapses may cause headache in MS patients. It has not been investigated if there is any relation between attack-related headache and involvement of functional systems in MS patients. The aim of the study was to evaluate if there was any correlation between functional system involvement in neurological examination and the presence and/or type of headache.

**Patients and Methods:** Sixty-four MS patients who were in relapse period were evaluated for the study; 16/64 patients who had depression in their past medical history and/or had  $\geq 8$  score in Hamilton depression scale were excluded; 48 MS patients were included the study. The patients were questioned about headache and were underwent a complete neurological examination.

**Results:** Seventeen (%35,4) of 48 MS described headache in both remission and relapse period. None of the patients described headache in only relapse period. Nine patients had tension type headache (%52,9), 7 patients had migraine (%41,2), and 1 patient had unclassified headache (%5,9). It was not found any relation between any functional system involvement and the presence and/or types of headaches in MS attacks.

**Conclusion:** Relapses triggers headache about 1/3 of MS patients. There is not relation between attack-related headache and functional system involvement in neurologic examination.

Keywords: **Multiple sclerosis, migraine, tension type headache, functional system involvement**

Multipl skleroz (MS), genç erişkinlikte başlayan patolojik olarak santral sinir sistemi beyaz cevherinde multipl alanlarda inflamasyon, demyelinizasyon ve gliyal skleroz alanlarının görüldüğü kronik bir hastalıktır. Klinikte beyin ve spinal kord boyunca özel bölgelerin etkilenmesi sonucu çok çeşitli semptom ve bulgular görülür (1).

Baş ağrısı multipl sklerozun genel semptomları arasında yer almaz. MS ve baş ağrısı ilişkisi hakkındaki ilk makale 1952 yılında yayımlanmıştır (2). Multiple skleroz hastalarında baş ağrısının yaşam boyu prevalansı %4-64 arasında bildirilmiştir (3-10).

Relapsing remitting MS (RRMS)'de baş ağrısının, ilk MS semptomları ile be-

Başvuru tarihi: 07.07.2011 • Kabul tarihi: 09.09.2011

İletişim

Uz. Dr. Mine Hayriye SORGUN  
Çankırı Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü  
Aksu Mahallesi, Çankırı  
GSM : 0 543 890 09 34  
E-Posta : drmsorgun79@yahoo.com.tr

raber başlayabildiğine, baş ağrısının ataklar döneminde rekürrens gösterebildiğine dair çalışmalar mevcuttur (3-5, 8-22). Bir başka makalede atak sırasında migreni olan 3 olgu sunumundan hareketle, MS'in patogenezinde de migrende olduğu gibi serotenerjik sistemin disregülasyonunun yer alabileceği ileri sürülmüştür (13). Son dönemlerde yayınlanan bir çalışmada, RRMS hastalarında remisyon döneminde migren ve gerilim tipi baş ağrısının (GTBA), atak döneminde saptanıcı tipte baş ağrısının daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (9).

Daha önce yapılan çalışmalarda MS hastalarının EDSS'leri belirtilmiş ama baş ağrısı ile ilişkisi araştırılmamıştır (3,7,9,12,23). Baş ağrısı olan MS hastaları ile fonksiyonel sistem tutulumları açısından fark olup olmadığını araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada da baş ağrısı ile fonksiyonel sistem tutulumu arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada çalışmaya alınan hastaların atak döneminde olup olmadığından bahsedilmemiştir (15). Bu çalışmanın amacı atakta baş ağrısı varlığı ve tipi ile fonksiyonel sistem tutulumu arasında ilişki olup olmadığının araştırılmaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Haziran 2005-2008 tarihleri arasında MS tanısı alan ve çalışmaya

katılmayı kabul eden atak dönemindeki MS hastaları alınmıştır. Çalışmaya Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Hastaların tümünden bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak alınmıştır.

MS tanısının kesin olması, 18-55 yaş arasında olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmek çalışmaya dahil edilme kriterleridir. MS'le karışabilecek SLE, Behçet hastalığı gibi başka hastalığı olmak, atak dönemindeki hastalarda megadoz steroid tedavisinin değerlendirmeden önce başlanmış olması, anamnezde veya muayenede depresyonu olması (Hamilton Depresyon ölçeğinden 8 ve üzeri puan alanlar değerlendirmeye alınmamıştır) çalışmadan dışlanma kriterleridir.

Hastaların hastalık tanısı aldıkları tarih, diğer akut ve kronik hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar ve o ilaçları kullanma süreleri kaydedilmiştir. Atak sırasında baş ağrısı yakınmalarının olup olmadığı sorulmuştur. Hastaların nörolojik muayeneleri yapılmış, her bir fonksiyonel sistem tutulumu Kurtzke fonksiyonel sistem skalasına göre değerlendirilmiş, EDSS'leri hesaplanmıştır (24). Baş ağrısı tanımlayan hastalardan yapılandırılmış bir sorgulama formu ile ayrıntılı baş ağrısı anamnezi alınmış ve baş ağrıları Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğunun (IHS: International Headache Society) 2004 tanı kriterlerine uygun olacak

şekilde tiplendirilmiştir (25). Daha sonra bu hastalara Hamilton Anksiyete Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Minimal Durum Testi verilmiştir. İstatistiksel testler primer baş ağrıları üzerinden yapılmış olup sekonder baş ağrıları değerlendirilmemiştir.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada grup oranlarının karşılaştırılmasında Chi-Square, ortalamaların karşılaştırılmasında student t testi kullanılmıştır. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için multipl lojistik regresyon analizi kullanılmıştır;  $p < 0.25$  olan tüm değişkenler multipl regresyon analizine dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 versiyonu kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya katılmayı kabul eden 64 sayıda atak döneminde olan MS hastası vardı; bu hastaların anamnezinde depresyonu olan ve/veya Hamilton depresyon skalasından 8 ve üzerinde puan alan 16 hasta çalışmaya alınmamıştır. Çalışma sırasında atak döneminde olan 48 MS hastası üzerinden istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. MS hastalarının 26'sı kadın (%54,2), 22'si (%45,8) erkektir. MS hastalarının yaş ortalaması  $32 \pm 9.8$  (18-57) iken, ortalama atak sayısı 4(1-11) olarak tesbit edilmiştir. MS hastalarının ortalama EDSS puanı 3 (1-8)'dir. MS hastalarının 41'i RRMS (%85.4), 3'ü sekonder progresif MS (SPMS) (%6.3), ve 4'ü ise progresif relapsing MS (PRMS) (%8.3) 'dir (Tablo 1).

MS hastalarının 3'ü (%6.3) interferon beta-1a, 4'ü (%8.3) glatiramer asetat, 2'si (%4.2) interferon beta-1b, 10'u (%20.8) interferon beta-1a 6 MIU kullanırken, 29'u herhangi bir immünomodülatuar ilaç (%60.4) kullanmamaktadır. MS hastalarının Hamilton Depresyon Ölçeği ortalaması  $2 \pm 2,4$  (0-7) iken, Hamilton Anksiyete Ölçeği ortalaması MS grubunda  $2 \pm 1,7$  (0-8)'dir.

Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan ve MS atak döneminde olan

**Tablo 1.** Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hasta grubunun özellikleri

	MS 48 hasta
Yaş, yıl, Ortalama $\pm$ SD	32 $\pm$ 9.8
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	26(54,2)
Erkek	22(45,8)
Hastalık süresi,yıl, Ortalama (Min-Max)	4.9(1-18)
EDSS Median(Min-Max)	3 (1-8)
Ortalama atak sayısı, Ortalama(Min-Max)	4(1-11)
HDS, Ortalama $\pm$ SD	2 $\pm$ 2,4
HAS, Ortalama $\pm$ SD	2 $\pm$ 1,7
RRMS, n(%)	41(85,4)
SPMS, n(%)	3(6,3)
PRMS, n(%)	4(8,3)

SD; Standart Deviasyon, HDS; Hamilton Depresyon Skalası, HAS; Hamilton Anksiyete Skalası

48 hastanın 17'sinde (%35,4) baş ağrısı varken, 31'inde (%64,6) baş ağrısı yoktur. Baş ağrısı olan hastaların 9'unda (%52,9) GTBA, 7'sinde (%41,2) migren, 1'inde sınıflandırılmayan baş ağrısı (%5,9) vardı. Hastalarda olan bu baş ağrıları daha önceki baş ağrıları ile aynı idi.

Atakta baş ağrısı olmayan 31 hastanın atak dışında 8'inde (%66,7) GTBA ve

4'ünde (%33,3) migren bulunmaktadır. Atakta baş ağrısı olan hastaların atak dışındaki dönemde 9'unda (%60) GTBA ve 6'sında (%40) migren vardı ve aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p:0,7).

Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarının atak dönemindeki fonksiyonel sistem tutulum bulguları ile atak döneminde baş ağrısı

sının varlığı ve tipleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık (Tablo 2). Atak döneminde fonksiyonel sistem tutulum bulguları ile baş ağrısı varlığı arasında bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 3). Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan atak dönemindeki MS hastalarında, fonksiyonel sistem bulguları ile atakta migren ve gerilim tipi baş ağrısı varlığı arasında ilişki saptanmamıştır.

## Tartışma

Literatürde baş ağrısı ile atığı başlayan MS olguları veya ataklar sırasında baş ağrısı olan olgu sunumları bulunmaktadır (13,14,17-22). Galer ve arkadaşları anamnezde migren öyküsü olmayan 27 yaşındaki olguda, 4 gün önce şiddetli baş ağrısı başlayıp 1 gün içinde baş ağrısının geçtiğini bildirmişlerdir. İki gün sonra çift görmesi başlamış ve muayenede 3.sinir felci tesbit edilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda hasta MS tanısı almıştır. Yazarlar MS'in şiddetli baş ağrısı ve 3.sinir felci ile başlayabileceğini, posterior kommunikan arter anevrizması dışlandıktan sonra, böyle durumlarda ayırıcı tanıda MS'in akla gelmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (17). Haas ve arkadaşları tarafından bildirilen 16 yaşındaki olguda akut-şiddetli baş ağrısını takiben çift görme olmuştur. Anamnezde seyrek hafif baş ağrıları dışında özelliği yoktur. Hastada pek çok plağa ek olarak periakueduktal gri cevherde kontrast tutan aktif plak tesbit edilmiş ve yapılan araştırmalar sonucu hastaya MS tanısı konulmuştur. Yazarlar periakueduktal gri cevherin baş ağrısı oluşumuna katkısı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (14).

Sandyk ve Awerbuch daha önce MS tanısı olan ve sonraki ataklarından birinde migreni ortaya çıkan üç vaka bildirmişler. Birinci olgunun nörolojik muayenesinde Romberg pozitifliği ile beraber olan ataksi, her iki alt ekstremitede ağrı ve vibrasyonda kayıp varken, ikincisinde ise dizartri, bilateral internükleer oftalmopleji, sağda daha belirgin olmak üzere fasiyal dipleji, parapleji ve sağ üst ekstremitede monopleji tesbit edilmiştir. Son olguda ise dizartri, sağ op-

**Tablo 2.** Fonksiyonel sistem tutulum bulgularına göre atak döneminde baş ağrısının varlığı ve baş ağrısı tipleri

Fonksiyonel sistem	BA var n (%)	BA yok n (%)	p	GTBA n (%)	Migren n (%)
Piramidal	13(33.3)	26(66.7)	0.53	8(20.5)	5(12.9)
Serebellar	12(46.2)	14(53.8)	0.09	6(23.1)	6(23.1)
Beyin sapı	9(40.9)	13(59.1)	0.46	4(18.2)	4(18.2)
Duyusal	14(36.8)	24(63.2)	0.69	9(23.7)	5(13.1)
Bağırsak-mesane	4(33.3)	8(66.7)	0.86	3(25)	1(8.3)
Görsel	0(0)	5(100)	0.08	0(0)	0(0)
Mental	1(100)	-	0.17	1(100)	-

BA: Baş Ağrısı , GTBA:Gerilim Tipi Baş Ağrısı

**Tablo 3.** Fonksiyonel sistem bulgularının GTBA ve migren ile ilişkisi

Fonksiyonel sistem	GTBA n (%)	Migren n (%)	Toplam	p	OR
Piramidal					
var	8(61.5)	5(38.5)	13		0,31
yok	1(33.3)	2(66.7)	3	0,37	(0.02-4.4)
Serebellar					
var	6(50)	6(50)	12		3
yok	3(75)	1(25)	4	0.38	(0.2-37.6)
Beyin sapı					
var	4(50)	4(50)	8		1.67
yok	5(62.5)	3(37.5)	8	0.61	(0.2-12.2)
Duyusal					
var	9(64.3)	5(35.7)	14		1.4
yok	0(0)	2(100)	2	0.17*	(0.9-2.2)
Bağırsak-mesane					
var	3(75)	1(25)	4		0.33
yok	6(50)	6(50)	12	0.38	(0.2-4.2)
Görsel					
var	0(0)	0(0)	0		-
yok	9(56.3)	7(43.7)	16	-	-
Mental					
var	1(100)	-	1		0.89
yok	8(53.3)	7(46.7)	15	1*	(0.7-1.1)

GTBA:Gerilim Tipi Baş Ağrısı, \*Fisher testi

tik diskte solukluk, her iki üst ekstremitelerde disdiadokinezi, derin tendon reflekslerinde artma, tandem beceriksizliği, vibrasyon ve eklem pozisyonda bozulma ile birlikte Romberg pozitifliği olduğu belirtilmiştir. Serotoninin migrende olduğu gibi MS atağında da rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (13).

Leandri ve arkadaşları, 15 gün önce küme baş ağrısı başlayan, 1 yıl önce solda görme kaybı tanımlayan hastanın nörolojik muayenesinde sol optik diskte solukluk, sağda derin tendon reflekslerinde artma ve sağda Babinski bulunmaktadır. Beyin MRG'de multipl hiperintens lezyonları olan bir hastaya laboratuvar destekli MS tanısı koymuş ve hastanın baş ağrısının trigeminal sinir kök giriş yerindeki deymelinize plakla açıklanabileceğini tartışmışlardır (18).

Gentile ve arkadaşları 2 haftadır küme tipi baş ağrısı olan, 3 yıl önce solda ani görme kaybı bulunan, nörolojik muayenesinde solda trigeminal sinirin yüzeyel dalında hipoestezi olan, yine aynı taraf kornea refleksi alınamayan ve sol optik disk temporalinde solukluk bulunan bir olgu sunmuşlardır. MRG'de multipl deymelinize plak ve pozitif BOS bulgularına dayanarak MS tanısı koymuşlardır. Bu olguda da MRG'de trigeminal sinir kökünün girdiği bölgeyi içeren pons bölgesinde demyelinizan plak tespit edilmiştir ve yazarlar deymelinize plağın trigeminoasküler sistemi aktive ederek küme tipi baş ağrısına yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (19).

Alstadhaug ve arkadaşları 2 yıl önce MS tanısı almış olan, 2 gün önce şiddetli baş ağrısı başlayan 47 yaşında bir hasta sunmuşlardır; hastanın nörolojik muayenesinde genel hiporefleksi, yüz hariç tüm ekstremitelerde duyu modalitelerinde etkilenme ve tüm

ekstremitelerde dismetri mevcuttu. Hastanın muayenesi ve beyin MRG'sinin 2 yıl önceki ile aynı olduğunu ancak daha önceden var olan C2 dorsal boynuzundaki lezyonun büyüdüğünü bildirmişlerdir. Trigeminalsinin nukleus kaudalis çekirdeği ile C1/C2 dorsal boynuzu içeren trigeminoservikal kompleksin baş ağrısının oluşumunda son ortak yol olduğunu, bu hastadaki baş ağrısının C2'deki aktif plağa bağlanabileceğini söylemişlerdir (20).

Fragosa ve arkadaşları iki hasta bildirmişlerdir. Bunların ilki 36 yaşındadır. Migreni MS'in ilk atağı ile eş zamanlı başlamıştır. Nörolojik muayenesinde sol hemiparezi ve sol optik diskte sikkilik mevcuttur. İkinci hasta ise 45 yaşındadır ve daha önceden migreni bulunmaktadır. MS'in ilk atak semptomu olarak sağ hemiparezi ve hemihipoestezi bulgularına eşlik eden hiç yaşamadığı kadar şiddetli migren tanımlamışlardır. Her iki hastada da beyin sapında lezyon bulunmuştur (21).

Liu ve arkadaşları 28 yaşında, trigeminal otonomik sefaljisi başlayan bir hastaya MS tanısı koymuşlar, nörolojik muayenesinde dört ekstremitede distalinde ağrı duyusunda azalma, görme keskinliği solda 6/60 ve sağda 1/60, sol optik disk temporalinde solukluk tespit edilmiştir ve baş ağrısını pons lezyonu ile ilişkilendirmişlerdir (22).

Ancak bildirilen bu olgu sunumlarında nörolojik muayene bulguları ile baş ağrısı ilişkisi tartışılmamıştır. Bu hastaların bulguları fonksiyonel sistem tutulumu ve EDSS şeklinde belirtilmemiştir.

Bizim hastalarımızda baş ağrısı ile başlayan MS olgusu bulunmamaktadır. Ek olarak bizim hiçbir hastamızda küme baş ağrısı olmamıştır. Ancak bizim hastalarımızda da daha önceki bildi-

rimlerle uyumlu olarak MS ataklarında görülen baş ağrısı vardır. Literatüre bakıldığı zaman daha önce yapılmış olan MS ve baş ağrısının araştırıldığı çalışmalarda hastaların EDSS skorları 1-5 olarak bildirilmiştir ama baş ağrısı ile olan ilişkisi incelenmemiştir (3,7,9,12,24).

Rolak ve Brown hastaneye başvuran MS tanısı almış 104 hasta, kontrol grubu olarak MS ön tanısı düşünülmüş ama sonrasında MS tanısı almamış 35 hasta ve başka nörolojik hastalığa sahip 100 hastayı dahil etmişlerdir. Prospektif çalışmalarında, baş ağrısının yaşam boyu prevalansına bakılmıştır ve kontrol grubu ile bu sıklık karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada baş ağrısı olan ve olmayan MS hastaları arasında fonksiyonel sistem tutulumları açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir. MS hastaları arasında baş ağrısı olanlar ve olmayanlar karşılaştırılmış, iki grup arasında psikiyatrik anormallik açısından fark bulunmadığı bildirilmiş ancak bu makalede psikiyatrik anormalliğin hangi durumları içerdiği belirtilmemiştir (15).

Bizim çalışmamızda MS hastalarının atak dönemindeki fonksiyonel sistem tutulum bulguları ile atak döneminde baş ağrısının varlığı ve tipi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak bizim değerlendirmeye aldığımız tüm olguların atak döneminde olmaları, hasta grubunun homojen olmasını sağlamıştır ancak çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın yetersiz oluşudur.

Sonuç olarak MS atak döneminde baş ağrısının varlığı ve tipi ile fonksiyonel sistem tutulumu arasında ilişki bulunmadık. Ama bu sonucun daha büyük hasta sayıları içeren çalışmalarla test edilmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Sadiq S.A. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. Merrit's Textbook of Neurology 9<sup>th</sup> ed. New York: Williams & Wilkins; 2000.p.941-963.
2. Compston N, McAlpine D. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. Q J Med 1952;21:135-167.
3. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. Cephalalgia 2004; 24:980-984.

4. Vacca G, Marano E, Brescia Mora V, De Vito M, Parente E, Orefice G. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study. *Neurol Sci* 2007; 28:133-135.
5. Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1989;16(1):63-66.
6. Nicoletti A, Pati F, Lo Fermo S, et al. Headache and multiple sclerosis: a population based case kontrol study in Catania. *Cephalgia* 2008; 28:1163-1169.
7. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, et al. Prevalance of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2009;16:262-267.
8. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache* 2010;50(1):149.
9. Ergün U, Ozer G, Sekercan S, et al. Headaches in the different phases of relapsing-remitting multiple sclerosis: a tendency for stabbing headaches during relapses. *Neurologist* 2009;15(4):212-6.
10. Kister I, Caminero A.B, Monteith T.S, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain* 2010;11:417-425.
11. Editorial. Headache in Multiple Sclerosis. *British Medical Journal* 1969: 713-714.
12. Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Pizzolato R, Savletti M, Sette G. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of prospective study. *Neurol Sci* 2008; 29:146-148.
13. Sandyk R, Awerbuch G.I. The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link. *Int. J Neurosci*. 1994;76(3-4):249-257.
14. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 1993;33(8):452-455.
15. Rolak L.A., Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *Neurol* 1990;237(5):300-2.
16. Gee J.R, Chang J, Dubli A.B, Vijayan N. The Association of Brainstem Lesions With Migraine-Like Headache: An Imaging Study of Multiple Sclerosis. *Headache* 2005;45:670-677.
17. Galer B.S, Lipton R.B, Weinstein S, Bello L, Solomon S. Apoplectic headache and oculomotor palsy: An unusual presentation of multiple sclerosis. *Neurology* 1990;40:1465-1466.
18. Leandri M, Cruccu G, Gottlieb A. Cluster headache-like pain in multiple sclerosis. *Cephalgia* 1999;19:732-4.
19. Gentile S, Ferrero M, Vaula G, Rainero I, Pinessi L. Cluster headache attacks and multiple sclerosis. *J Headache Pain* 2007;8:245-247.
20. Alstadhaug K, Breivik K, Rusic Z. Recurrent Headache Due to MS Plaque. *Headache* 2008;48 (3): 453-454.
21. Fragoso Y.D, Brooks J.B. Two cases of lesions in brainstem in multiple sclerosis and febractory migraine. *Headache* 2007;47(6):852-4.
22. Liu F.C, Fuh J.L, Wang S.J. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgia associated with allodynia in a patient with multiple sclerosis. *J Chin Med Assoc* 2008;71(11): 583-6.
23. Boneschi F.M, Colombo B, Annovazzi P, et al. Lifetime and actual prevalence of any type of pain and headache in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14:514-521.
24. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444-1452,1983.
25. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Supplement 1; 9-160.